

Sesja IIA. Leczenie chorych na CRPC — wraz z prezentacją przypadków klinicznych. Część pierwsza

Molekularne mechanizmy rozwoju CRPC

Piotr Wysocki

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym, którego leczenie systemowe polega przede wszystkim na eliminacji androgenów z organizmu. Kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna polegająca na stosowaniu analogów gonadoliberyny (aLHRH, *luteinizing-hormone-releasing hormone*) hamuje produkcję testosteronu w organizmie, w wyniku czego dochodzi do zahamowania proliferacji i apoptozy komórek nowotworowych. Pomimo wysokiej skuteczności hormonoterapii u zdecydowanej większości chorych po pewnym czasie dochodzi do progresji choroby wynikającej z uniezależnienia komórek raka prostaty od endogennych androgenów. Przez wiele lat zakładano, że progresja raka gruczołu krokowego u chorych poddawanych kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej świadczy o hormonooporności komórek nowotworowych. Liczne badania *in vitro* wykazały, że w komórkach raka prostaty nadal funkcjonują szlaki transdukcji sygnału związane z receptorami androgenowymi, a same receptory ulegają aktywacji niezależnie od obecności endogennych androgenów. Z tego powodu rak gruczołu krokowego rozwijający się pomimo kastracyjnych stężeń testosteronu jest określany jako odporny na kastrację (CRPC, *castration resistant prostate cancer*). Poniżej zestawiono najważniejsze mechanizmy molekularne odpowiedzialne za rozwój oporności na kastrację.

Amplifikacja AR, nadekspresja AR

Częstość występowania amplifikacji AR określana jest na 28–30% przypadków chorych na CRPC. Amplifikacji AR nie obserwuje się w komórkach pierwotnego raka gruczołu krokowego, a zjawisko to występuje głównie u chorych, u których stwierdzano wyraźną reakcję na leczenie hormonalne trwającą ponad 12 miesięcy. Amplifikację AR w krążących komórkach raka prostaty u chorych na CRPC stwierdza się w 50–85% przypadków.

W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że nadekspresja AR jest praktycznie zawsze obecna w komórkach CRPC. Nadekspresja AR dramatycznie zwiększa wrażliwość komórek na androgeny i jednocześnie indukuje procesy biochemiczne w komórkach, prowadzące do konwersji antyandrogenów (bikalutamid, flutamid i octan cypoteronu) do androgenów. Zjawisko to w dużej mierze jest odpowiedzialne za epizody remisji choroby w momencie odstawienia antyandrogenów.

Nadwrażliwość AR na androgeny

Jednym z mechanizmów nadwrażliwości AR jest wzrost jego stabilności. Inne mechanizmy prowadzące do nadwrażliwości AR

na niskie stężenia androgenów w CRPC to interakcja pomiędzy szlakami sygnałowymi aktywowanymi przez receptory dla czynników wzrostu lub cytokin a receptorem androgenowym.

Mutacje receptora androgenowego

Mutacje AR obserwuje się u części chorych na CRPC. W różnych opracowaniach częstość tych mutacji określona jest na 0–50%. Mutacje somatyczne w obrębie domeny wiążącej ligand powodują znaczne poszerzenie swoistości dla określonych ligandów i umożliwiają stymulację AR zarówno przez nie produkowane w jądrach androgeny, jak i przez antyandrogeny.

Zmiana aktywności koregulatorów

Liczne białka modulują funkcję AR, odgrywając rolę koaktywatorów lub korepresorów w procesie transkrypcji DNA. Do tej pory zdefiniowano ponad 170 różnych koregulatorów AR. Każde z tych białek albo wiąże się bezpośrednio z AR, albo znajduje się w kompleksie transkrypcyjnym zawierającym AR. Nadekspresja białek koaktywujących, takich jak TIF2, SRC1, Tip60 i CARM1, prowadzi do wzrostu aktywności AR w odpowiedzi na niskie stężenia jądrowych i nadnerczowych androgenów oraz innych hormonów steroidowych posiadających powinowactwo do AR.

Stymulacja AR przez substancje o budowie niesteroidowej

Receptor androgenowy może być pobudzony przez substancje nieposiadające budowy steroidowej, takie jak czynniki wzrostu (IGF-1, KGF, EGF) czy cytokiny (IL-6). Taki proces aktywacji zachodzi w sytuacji braku androgenów lub innych ligandów steroidowych. W szeregu linii komórkowych raka prostaty wykazano ekspresję HER2. Wymuszona nadekspresja HER2 w komórkach raka prostaty wrażliwych na androgeny umożliwiała im uniezależnienie się od androgenów i kontynuację wzrostu *in vivo* u myszy poddanych kastracji chirurgicznej.

Różnicowanie neuroendokryne w CRPC

Uniezależnienie od aktywności AR, stanowiące jeden z mechanizmów rozwoju CRPC, może być osiągnięte poprzez neuroendokryne odróżnicowanie komórek raka prostaty. Komórki neuroendokryne charakteryzują się wolniejszą proliferacją, pozwalającą im na przeżycie w trakcie hormonoterapii, chemioterapii czy radioterapii. Populacje komórek o fenotypie neuroendokrynnym są znacznie liczniejsze w przypadku CRPC niż w pierwotnym, androgenozależnym raku prostaty. Stwierdza się je u 40–100% chorych na CRPC.

Ekspresja receptorów estrogenowych

Receptory estrogenowe (ER, *estrogen receptor*) stanowią kolejny mechanizm umożliwiającym uniezależnienie się komórek raka prostaty od androgenów. W łagodnym przerzucie prostaty ERα ulega ekspresji głównie w komórkach zrębowych i podstawnych ko-

mórkach nabłonkowych, natomiast ER β obecny jest w luminalnych komórkach nabłonkowych. ER α stymuluje proliferację, podczas gdy ER β indukuje różnicowanie i apoptozę komórek nabłonka.

Autokrynowa synteza androgenów w komórkach CRPC

W CRPC wzrasta dostępność androgenów wewnątrzkomórkowych w wyniku syntezy tych hormonów *de novo* z powszechnie dostępnych substratów. Testosteron stanowi główny androgen w krążeniu, podczas gdy dihydrotestosteron jest głównym wewnątrzkomórkowym androgenem jądrowym. Dihydrotestosteron jest również preferowanym ligandem dla AR, ponieważ ma znacznie wyższe powinowactwo do AR niż testosteron, co wynika zarówno z dłuższego czasu półtrwania, jak i z 10-krotnie większego potencjału aktywacji AR.

Podsumowanie

Rozwój opornego na kastrację raka gruczołu krokowego jest skomplikowanym, wieloetapowym procesem. Ze względu na liczne mechanizmy mogące prowadzić do uniezależnienia się komórek raka prostaty od androgenów nie należy zakładać, że jedna metoda terapii CRPC będzie skuteczna u wszystkich chorych. Opracowanie prostych i szybkich metod definiowania mechanizmów molekularnych warunkujących rozwój CRPC u konkretnego pacjenta może umożliwić prawdziwą personalizację leczenia systemowego u chorych, u których dochodzi do progresji choroby pomimo stosowania efektywnej kastracji farmakologicznej.

Leczenie systemowe chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Jakub Żołnierak

Klinika Onkologiczna, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest jednym z dominujących rozpoznań nowotworów u mężczyzn. To zróżnicowana co do biologii choroba, której wspólnym mianownikiem jest centralna rola testosteronu wraz z jego metabolitami oraz receptora androgenowego (AR, *androgen receptor*) w rozwoju i postępie nowotworu. To zależny od wspomnianych wewnątrzkomórkowy szlak przesyłu sygnału warunkuje napęd proliferacyjny, przeżycie komórek nowotworowych oraz tworzenie przerzutów odległych.

Skutecznym leczeniem raka gruczołu krokowego w początkowym okresie trwania choroby jest hormonoterapia. Jej celem jest zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy krwi do wartości kastracyjnych. W praktyce klinicznej najczęściej stosowanymi lekami są liczne preparaty analogów oraz antagonisty gonadoliberyny (aLHRH), w niektórych przypadkach podawane z antyandrogenami.

W naturalnym przebiegu choroby z czasem w guzie dochodzi do specyficznych przemian molekularnych prowadzących do stanu współcześnie określanego mianem oporności na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*). To etap, w którym postęp nowotworu następuje pomimo skutecznego hamowania syntezy męskich hormonów płciowych (testosteron < 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l) i prób jej modyfikacji poprzez stosowanie manipulacji hormonalnych.

Wśród przemian tych wymienia się amplifikację genu kodującego i/lub nadekspresję receptorów androgenowych w komórkach raka gruczołu krokowego, zmiany konformalne receptora prowadzące do jego zwiększonej aktywności po pobudzeniu przez fizjologiczne ligandy, wreszcie wiązanie się AR z niespecyficznymi ligandami, konwersję hormonów nadnerczowych lub produkcję *de novo* testosteronu i jego metabolitów wewnątrzkomórkowo z następowym pobudzeniem autokrynnym.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego nieuchronnie prowadzi do śmierci chorego. Wraz ze starzejącym się społeczeństwem i współczesnym stylem życia prowadzącymi do rosnącej zachorowalności na ten nowotwór, jak również z powodu powszechnej dostępności opieki medycznej i skutecznych leków, CRPC staje się poważnym problemem klinicznym.

Opcje terapeutyczne

W ostatnim okresie nastąpił znaczny postęp w leczeniu CRPC. Przeprowadzone prospektywne badania kliniczne wskazują kilka leków, które w sposób istotny klinicznie i statystycznie przekładają się na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych (OS, *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej — progresji biochemicznej i/lub radiologicznej (rPFS, *radiographic progression-free survival*) oraz poprawę jakości życia osób leczonych. Jako pierwsze zarejestrowane zostały cytostatyki z grupy taksonów: docetaksel, a w przypadku jego nieskuteczności — kabazytaksel. Udokumentowano skuteczność tych leków w porównaniu z uznawanym za ówczesny standard mitoksantronem. Docetaksel (badanie TAX 327) podawany we wlewach co 21 dni zmniejsza ryzyko zgonu o 24% [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,76; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,62–0,94, $p = 0,009$] z medianą OS 18,9 miesiąca (względem 16,6 miesiąca w grupie leczonej mitoksantronem) i obniżeniem stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy krwi obwodowej o minimum 50% w stosunku do oznaczenia wyjściowego u 45% leczonych. Lek jest skuteczną metodą paliacji dolegliwości bólowych i ma korzystny wpływ na jakość życia chorych (QoL, *quality of life*). Kabazytaksel (badanie TROPIC) pozwala osiągnąć medianę OS rzędu 15,1 miesiąca [95% CI 14,1–16,3 miesiąca wobec 12,7 miesiąca dla mitoksantronu (95% CI 11,6–13,7 miesiąca)], co odpowiada 30-procentowemu zmniejszeniu ryzyka zgonu (HR 0,7; 95% CI 0,59–0,83, $p < 0,0001$). Jednocześnie takson zmniejsza ryzyko progresji choroby nowotworowej o 26% (HR 0,74; 95% CI 0,64–0,86, $p < 0,0001$), podwajając medianę PFS (2,8 względem 1,4 miesiąca w grupie kontrolnej). Niemniej stałym problemem związanym z chemioterapią, zwłaszcza kabazytakselem, jest jej toksyczność. To problem tym istotniejszy, że dotyczy populacji mężczyzn w wieku dojrzałym ku podeszłemu, zwykle z licznymi dodatkowymi obciążeniami internistycznymi, na tym etapie znacznie zaawansowaną chorobą nowotworową i ciężko przeleczonych. Efektem poszukiwań leków skutecznych i lepiej tolerowanych są leki ukierunkowane molekularnie, stanowiące w części przypadków rozwinięcie opcji hormonoterapii.

Abirateron jest doustnym i swoistym inhibitorem cytochromu CYP17 — kompleksu enzymatycznego o aktywności 17 α -hydroksylazy i C_{17,20}-liazy, odgrywającego istotną rolę w syntezie hormonów steroidowych, w tym hormonów płciowych męskich. Hamowanie CYP17 prowadzi do wstrzymania produkcji testosteronu. Istotne jest to, że hamowanie syntezy testosteronu następuje nie tylko w narządach fizjologicznie produkujących ten hormon — czyli jądrach i nadnerczach, ale także w samych komórkach guza. To, jak wspomniano, jeden z ważnych mechanizmów pojawienia się oporności na kastrację. Ponadto wstępne dane sugerują, że abirateron ma zdolność hamowania innego enzymu — dehydrogenazy/izomerazy 3 β -hydroksysteroidowej. Ten z kolei odpowiada za syntezę 5 α -dihydrotestosteronu (DHT) — pochodnej testosteronu o 50-krotnie silniejszym potencjale agonistycznym względem AR.

Ostatecznym efektem zastosowania abirateronu jest więc zmniejszenie stężenia testosteronu i DHT w surowicy krwi oraz — co ważniejsze — w tkance i komórkach raka gruczołu krokowego.

W prospektywnym międzynarodowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy z randomizacją (COU-AA-301) abirateron zastosowany w skojarzeniu z prednizonem u chorych z CRPC uprzednio leczonych chemioterapią z zastosowaniem docetakselu istotnie klinicznie i statystycznie wydłużył medianę całkowitego czasu przeżycia chorych. Po obserwacji z medianą czasu jej trwania rzędu 20,2 miesiąca octan abirateronu wydłużył mOS z 11,2 miesiąca dla placebo (95% CI 10,4–13,1 miesiąca) do 15,8 miesiąca (95% CI 14,8–17,0 miesiąca) (HR 0,74, 95% CI 0,64–0,86), a korzyść w przeżyciu nie zależała od czasu, jaki upłynął od zakończenia chemioterapii z zastosowaniem docetakselu, ani powodu, dla którego leczenie to zostało przerwane. Niemniej istotne jest to, że u chorych, u których chemioterapię przerwano po czasie 3 miesięcy lub krótszym, pomiędzy grupami nie zaobserwowano różnic w przeżyciu. W badaniu stwierdzono ponadto znamienny wpływ octanu abirateronu na wydłużenie mediany czasu do progresji PSA [8,5 miesiąca (95% CI 8,3–11,1) wobec 6,6 miesiąca (95% CI 5,6–8,3); HR 0,63; $p < 0,0001$]; mediany rPFS [5,6 miesiąca (95% CI 5,6–6,5) wobec 3,6 miesiąca (95% CI 2,9–5,5); HR 0,66; $p < 0,0001$] oraz zwiększenie odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci zmniejszenia stężenia PSA z 5,5% do 29,5%. Typowymi dla leku działaniami niepożądanymi są: hipokaliemia, retencja płynów z wtórnymi obrzękami i/lub nadciśnieniem tętniczym, niemniej w omawianym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku 3.–4. stopnia były: zmęczenie (9%), niedokrwistość (8%), ból pleców (7%) oraz kości (6%).

Analogiczną konstrukcję miało badanie z zastosowaniem octanu abirateronu u 1088 chorych z CRPC uprzednio nieleczonych docetakselem (COU-AA-302). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wpływu leku na całkowite przeżycie chorych (OS) oraz rPFS. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 27,1 miesiąca abirateron wydłużył mOS o 4,8 miesiąca (35,3 wobec 30,1 miesiąca; HR 0,79, $p = 0,0151$), co w myśl przyjętych założeń analizy statystycznej okazało się nieznamiennie. Lek ma znamienny klinicznie i statystycznie wpływ na medianę rPFS, opóźniając moment progresji według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) o 8,3 miesiąca (16,5 wobec 8,2 miesiąca; HR 0,52, $p < 0,0001$), charakteryzuje się wysokim odsetkiem odpowiedzi PSA (spadek $\geq 50\%$) (68% wobec 29% dla prednizonu z placebo), znamiennie opóźnia moment pogorszenia sprawności ogólnej (ECOG PS) (HR 0,83; $p = 0,005$), koniecznie włączenia chemioterapii o 9,7 miesiąca (26,6 wobec 16,8 miesiąca) (HR 0,61; $p < 0,0001$) i opiatów (HR 0,71; $p = 0,0002$).

Lekiem o podobnym do abirateronu mechanizmie działania jest Tak-700 (orteronel). W odróżnieniu do pierwszego orteronel posiada wyłącznie aktywność $C_{17,20}$ -liazy, co sprawia, że ryzyko wystąpienia objawów wynikających z zaburzenia syntezy kortykosteroidów oraz kompetycyjnej syntezy mineralokortykoidów — typowych dla abirateronu — jest niższe.

W badaniu klinicznym II fazy, którego wyniki opublikowano w 2010 roku, lek stosowany w monoterapii spowodował spadek stężenia PSA w surowicy krwi wynoszący $\geq 50\%$ u około 60% leczonych. Towarzyszył temu istotny spadek stężeń testosteronu i DH-epiandrosteronu w surowicy krwi. Zgodnie z kryteriami RECIST u 7% chorych uzyskano częściową remisję (PR, *partial remission*), a stabilizację choroby u 23 spośród 43 (53%) włączonych do badania chorych. Lek był dobrze tolerowany, a głównymi działaniami niepożądanymi były: uczucie osłabienia ogólnego, nudności, zaparcia (w stopniach natężenia G1/G2). Niemniej na kongresie ASCO GU 2014 ogłoszono wyniki międzynarodowego prospektywnego badania klinicznego III fazy z zastosowaniem orteronelu (800 mg/dobę) z prednizonem lub placebo z prednizonem (randomizacja 2:1) u 1099 chorych z progresją mCRPC

(*metastatic CRPC*) po uprzednim leczeniu z zastosowaniem docetakselu. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wpływu leku na OS, pozostałymi: rPFS, odsetek chorych, u których po 12 tygodniach leczenia doszło do ≥ 50 -procentowego spadku stężenia PSA w surowicy krwi lub spadku natężenia dolegliwości bólowych (NCT01193257). Badanie zostało przerwane z powodu braku korzyści w zakresie przeżycia chorych — 17,0 miesiące (95% CI 15,2–19,9) w grupie leczonej orteronellem wobec 15,2 miesiąca (95% CI 13,5–16,9) w grupie placebo [HR 0,886 (95% CI 0,739–1,062); $p = 0,1898$], z tym, że odnotowano znaczne różnice dotyczące przeżycia chorych w zależności od zamieszkiwanego regionu świata (Ameryka Północna, Europa, reszta świata). Natomiast lek w sposób znamienny klinicznie i statystycznie wydłużył rPFS [8,3 wobec 5,7 miesiąca; HR 0,76 (95% CI 0,653–0,885); $p = 0,00038$]; był też dobrze tolerowany. Na podstawie powyższych uznano, że lek posiada istotny potencjał terapeutyczny.

Ostatnie odkrycia w dziedzinie biologii molekularnej raka gruczołu potwierdzają, że blokada AR pozostaje uzasadnionym mechanizmem sposobem hamowania choroby także w stadium oporności na kastrację. O ile antyandrogeny I generacji (np. bikalutamid) w przypadku nadekspresji AR oraz obecności specyficznych mutacji miejsca wiążącego ligand typowych dla CRPC wykazują aktywność agonistyczną, to enzalutamid — antyandrogen II generacji — jest jej pozbawiony. Lek cechuje się wyższym powinowactwem do AR, silniej do poprzedników upośledza translokację dojądrową aktywowanego AR, przyłączanie jego koaktywatorów oraz wiązanie kompleksu z DNA jądrowym.

Podobnie jak w przypadku abirateronu chronologicznie pierwszym badaniem była ocena skuteczności leczenia enzalutamidem w populacji chorych z mCRPC uprzednio leczonych docetakselem (AFFIRM). Pierwszorzędowym punktem końcowym tego kontrolowanego placebo badania III fazy była ocena wpływu leku na OS. Mediana OS dla enzalutamidu wyniosła 18,4 miesiąca (95% CI 17,3 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału) wobec 13,6 miesiąca stwierdzonej w ramieniu kontrolnym badania (95% CI 11,3–15,8 miesiąca; HR 0,63; 95% CI 0,53–0,75; $p < 0,001$). Wyższość enzalutamidu nad placebo dowiedziono także w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, tj.: odsetka chorych ze zmniejszeniem stężenia PSA w surowicy $\geq 50\%$ wynoszącego 54% (wobec 2% w grupie kontrolnej, $p < 0,001$); odsetka odpowiedzi obiektywnych zmian przerzutowych do tkanek miękkich — 29% (wobec 4%, $p < 0,001$); czasu do progresji biochemicznej (8,3 wobec 3,0 miesiące, HR 0,25, $p < 0,001$); rPFS (8,3 wobec 2,9 miesiąca, HR 0,4, $p < 0,001$); czasu do pierwszego zdarzenia kostnego (16,7 wobec 13,3 miesiąca, HR 0,69, $p < 0,001$).

Na kongresie ASCO GU 2014 zaprezentowano wyniki prospektywnego, kontrolowanego placebo (randomizacja 1:1) badania III fazy PREVAIL oceniającego wpływ enzalutamidu na OS i rPFS w populacji 1717 uprzednio nieleczonych docetakselem chorych z mCRPC. Po przeprowadzeniu pierwszej analizy okresowej badanie przerwano z powodu znamiennej różnicy w przeżyciu [30-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu (HR 0,70; 95% CI 0,59–0,83; $p = 0,0001$) oraz 81-procentowe zmniejszenie ryzyka progresji radiologicznej (HR 0,19; 95% CI 0,15–0,23; $p = 0,0001$)] chorych leczonych enzalutamidem w stosunku do placebo. Szacowana mediana OS wyniosła 32,4 miesiąca (95% CI 31,5 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału) wobec 30,2 miesiąca (95% CI, 28 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału) w grupie otrzymującej placebo. Mediana rPFS dla enzalutamidu nie została osiągnięta (95% CI 13,8 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału), podczas gdy dla placebo wyniosła ona 3,9 miesiąca (95% CI 3,7–5,4). Tym samym dowiedziono skuteczności leku w odniesieniu do zastosowanych miar efektywności. Stosowanie leku w tej populacji chorych wiąże się z możliwością uzyskania odsetka obiektywnych odpowiedzi według RECIST rzędu 59% (w tym całkowitych remisji rzędu 20%), odpowiedzi biochemicznych ze zmniejszeniem stężenia PSA

o minimum 50% w stosunku do stanu wyjściowego u 69% oraz odroczenia konieczności zastosowania chemioterapii o 17 miesięcy. W kontekście przyczynowego leczenia systemowego raka gruczołu krokowego ocenie poddano także rolę immunoterapii. Ostatnie lata to intensywne badania nad zastosowaniem szczepionek przeciwnowotworowych i innych strategii potencjalizacji działania układu odpornościowego w zwalczaniu choroby. W tej chwili znane są tylko wyniki jednego prospektywnego badania III fazy w tej grupie leków — badania IMPACT z zastosowaniem Sipuleucel T w grupie 512 skąpoobjawowych lub bezobjawowych chorych z progresją mCRPC (bez przerzutów miękkich, PSA ≥ 5 ng/ml) nieleczonych chemioterapią z zastosowaniem docetakselu. Sipuleucel T jest szczepionką z autologicznych komórek dendrytycznych *ex vivo* inkubowanych w środowisku z fuzyjnym białkiem PA2024, składającym się z kwaśnej fosfatazy (PAP, *prostatic acid phosphatase*) połączonej z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). W tym międzynarodowym, wielośrodkowym kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją udokumentowano, że szczepionka (do 3 infuzji *i.v.* podawanych co 2 tygodnie) w sposób znamieny klinicznie i statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego chorych [36,5 wobec 21,7 miesiąca; HR 0,759 (95% CI 0,606–0,951, $p = 0,017$)], pozostając jednak bez wpływu na czas do progresji choroby nowotworowej. W omówieniu tej metody należy podkreślić, że jest ona zbyt skomplikowana technologicznie i logistycznie, aby znalazła miejsce w codziennej praktyce klinicznej — zwłaszcza w warunkach specyficznych dla Polski. Ponadto jest ona rezerwowana do leczenia osób z bezobjawową (klinicznie) progresją biochemiczną raka gruczołu krokowego, tj. osób, u których jest czas konieczny na wygenerowanie odpowiedzi klonalnej.

Typową lokalizacją zmian wtórnych raka gruczołu krokowego jest kośćceć. Tak umiejscowione przerzuty są odpowiedzialne za dolegliwości oraz poważne powikłania określane mianem zdarzeń kostnych (SRE, *skeletal-related events*). Pomimo swojego osteoblastycznego charakteru przerzuty raka gruczołu krokowego powstają przy czynnym udziale osteoklastów. Aktywność osteoklastów stymulowana jest przez receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B (RANKL, *receptor activator of NF- κ B ligand*) produkowany przez komórki zrębu szpiku oraz osteoblasty. RANKL odpowiada za stymulację dojrzewania osteoklastów, ich aktywację oraz przetrwanie. Mechanizm przeciwny względem RANKL — RANK jest zależny od ekspresji osteoprotegeryny (OPG) produkowanej przez osteoblasty i komórki zrębu. W związku z powyższym leki osteotropowe stanowią istotną część leczenia farmakologicznego chorych z rozsianym rakiem gruczołu krokowego. Takie leki, jak kwas zoledronowy oraz denosumab (przeciwciało monoklonalne o aktywności anty-RANKL), znamiennie wydłużają czas do SRE, pozostając bez wpływu na czas przeżycia chorych.

Z kolei Radium 223, pierwszy w swojej klasie radionuklid o aktywności alfa-emitera wykazujący powinowactwo do tkanki kostnej, w badaniu ALSYMPCA wykazał znamienny wpływ na wydłużenie mediany czasu do SRE (TTF SRE, *time-to-first SRE*), ale — co ważniejsze — na medianę OS. Emitowane przez lek cząsteczki

alfa powodują uszkodzenie dwuniciowej struktury DNA komórek nowotworowych, a niewielki zasięg promieniowania (2–10 średnic komórkowych) zapewnia dużą selektywność działania leku. We wspomnianym międzynarodowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (randomizacja 2:1) w grupie 921 chorych z rozsianym do kośćca CRPC (bez przerzutów w narządach miękkich), którzy mogli być uprzednio leczeni docetakselem, udokumentowano wydłużenie mediany OS z 11,3 miesiąca w grupie kontrolnej do 14,9 miesiąca dla Radium 223, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 30,5% (HR 0,696; 95% CI 0,581–0,832; $p = 0,00007$). Na odnotowaną korzyść w przeżyciu chorych nie miało wpływu wcześniejsze leczenie docetakselem lub stosowanie bisfosfonianów. Przeprowadzono także prospektywne badania II i III fazy z zastosowaniem sunitinibu, bewacyzumaby i afliberceptu — anty-angiogennych (anty-VEGF, *vasoepithelial growth factor*) leków ukierunkowanych molekularnie. Niemniej podawanie tych leków nie przełożyło się na istotną korzyść kliniczną u osób poddanych leczeniu. Przyczyn porażki na tym polu upatruje się w braku predykcji, a zatem i selekcji molekularnej na etapie rekrutacji chorych.

Podsumowanie

Ostatnie lata przyniosły przełom w rozumieniu biologii raka gruczołu krokowego, w szczególności jego postaci odpornej na kastrację. Znaczący postęp można zauważyć w zakresie możliwości skutecznego leczenia choroby ze znaczącym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia i odsunięciem progresji nowotworu poza granice pozostające do opanowania farmakologicznego.

Wraz z coraz szerszym zastosowaniem w praktyce klinicznej licznych zarejestrowanych we wskazaniu CRPC leków pojawiają się nowe problemy i wyzwania.

Rak gruczołu krokowego odporny na kastrację nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Wobec powyższego w strategię leczenia musi być wpisane umiejętne wykorzystanie dostępnych leków. Ich potencjał terapeutyczny daje możliwość tylko czasowego wstrzymania postępu nowotworu. Jednocześnie kumulująca się toksyczność stanowi naturalne granice możliwej interwencji terapeutycznej.

Coraz więcej prezentowanych na konferencjach ASCO i ASCO GU doniesień dotyczy sekwencyjnego stosowania leków nowej generacji, tj. octanu abirateronu i enzalutamidu. W tym roku zaprezentowano wyniki pośredniego porównania i analizy efektywności kosztowej wspomnianych terapeutyków w leczeniu chorych z mCRPC uprzednio poddanych chemioterapii. Wspomnianej oceny dokonano metodą PICO (*population, intervention, comparison, and outcomes*), biorąc pod uwagę parametry uzyskane w badaniach COU-AA-301 i AFFIRM. Stwierdzono równoważność leków w odniesieniu do OS [HR 0,95 (95% CI 0,71–1,26)], przy czym octan abirateronu okazuje się bardziej efektywny kosztowo.

Oprócz wspomnianej oporności wtórnej (adaptacyjnej czy kompensacyjnej) wyzwaniem pozostaje oporność pierwotna na dostępne w praktyce klinicznej leki wraz ze stałą potrzebą poszukiwania nowych substancji czynnych. Pewną nadzieję daje rozwój immunoterapii oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie. Niemniej warunkiem koniecznym wydaje się umiejętna selekcja chorych prowadzona na podstawie walidowanych testów predykcyjnych.